FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945 — THÈSE — N° 809

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Huguette-France HIRSCH-ILIOVICI

Externe des Hôpitaux de Paris

Née à Paris, le 7 novembre 1916

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 1945

L'Injection Médullaire Osseuse

Président : M. H. DUVOIR *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Huguette-France HIRSCH-ILIOVICI

Externe des Hôpitaux de Paris
Née à Paris, le 7 novembre 1916

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 1946

L'Injection Médullaire Osseuse

Président : M. H. DUVOIR *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1946

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... **Léon BINET**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.) CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O.-R.-L.), JAYLE M. (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N... ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET. FASQUELF.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie.	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FÈVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER, SICARD.
Pathologie expériment.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENÈGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIÉ.
édiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérap. Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique), HUGUENIN (Anatomie pathologique) LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		M.
Clinique chirurgicale..	AMÉLINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO GATELLIER. MÉNEGAUX.	Clinique médicale.....	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique médicale	BARIÉTY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.	Clinique obstétricale ...	ECALLE. LACOMME.
		Clinique ophtalmologique.	RENARD.
		Clinique oto-rhino-laryngologique.....	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	Dr A. HAHN
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES BEAUX-PARENTS

Assassinés par les Allemands.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MA FILLE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND BENDA

Médecin de la Salpêtrière

Qui a bien voulu nous faire faire ce travail.

Nous tenons à lui témoigner ici notre respectueuse reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE DUVOIR

Professeur de Médecine légale et de Médecine du travail
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

Il avait inspiré la thèse de notre frère.

Il a accepté avec bienveillance de nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A MES MAITRES

Monsieur le Professeur CUNÉO (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur LABBÉ (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur ABRAMI (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur MONDOR

Monsieur le Docteur COSTE

Monsieur le Docteur BENDA

Monsieur le Professeur BASSET

Monsieur le Professeur DUVOIR

Madame le Docteur Bertrand FONTAINE

Monsieur le Professeur BARIÉTY

L'Injection Médullaire Osseuse

I

GÉNÉRALITÉS. HISTORIQUE

« Injection sous pression, dans un tissu organique, d'une certaine quantité de liquide » : à cette définition très générale de n'importe quelle catégorie d'injections, s'ajoute dans le cas de l'injection intramédullaire osseuse l'idée d'un tissu très particulier, la moelle, et plus spécialement encore, de la variété proliférative de ce tissu, à savoir la moelle active : la moelle rouge.

Le fait qu'il s'agit d'une introduction de liquide distingue l'injection intramédullaire d'autres procédés plus ou moins anciennement connus dont on serait tenté de la rapprocher au premier abord (inclusion de corps étrangers dans la moelle, culture cellulaire en milieu médullaire, etc...) ; dans le cas de l'injection, la moelle n'est plus seulement un séjour, elle est également un lieu de passage. La diffusion de la substance injectée est d'ailleurs favorisée par une disposition anatomique fort remarquable sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir à maintes reprises.

Etudes des réactions d'un tissu en pleine prolifération à l'égard de composés chimiques ou de produits pathogènes les plus divers portés directement à son contact :

utilisation de ce même tissu comme voie d'inoculation,

tel est le double intérêt de la méthode au point de vue expérimental.

Des recherches effectuées en pathologie humaine ont montré également la possibilité de ses applications, surtout dans le domaine de la thérapeutique.

Mais tandis que ces dernières sont d'acquisition toute récente, les premières tentatives expérimentales sont loin de dater d'aujourd'hui.

Dès 1865, en effet, un auteur du nom de Dubuisson-Christot (1), auquel il n'a peut-être pas été suffisamment rendu hommage, soutenait devant la Faculté de Médecine de Paris une thèse intitulée : *Recherches anatomiques et physiologiques sur la moelle osseuse*

des os longs. On y trouve le détail de toute une série d'expériences fondées sur l'introduction de diverses substances chimiques dans le canal médullaire du fémur du lapin. Elles établissent que ces substances pénètrent rapidement dans la circulation, « plus rapidement même que lorsque l'injection est poussée dans le péritoine ».

Cependant, après ces premiers essais, un silence relatif va peser sur la question. Ce n'est pas que physiologistes ou médecins se désintéressent de la moelle osseuse : ils ne cessent au contraire d'en approfondir le rôle ostéogène, d'en sonder l'importance hématopoiétique. On se souvient de ces recherches anciennes décrites dans tous les traités classiques et illustrées par les noms des grands précurseurs, Duhamel, Hunter, Flourens d'une part, Neumann, Bizzozero d'autre part, complétées par les travaux plus récents de Carrel, Leriche et Policard, Wright, Wipple et bien d'autres. Elles englobent les méthodes les plus variées, depuis l'étude des changements de coloration des os sous l'influence de l'ingestion de garance, celles des lésions traumatiques provoquées, et les expériences de transplantation, jusqu'aux examens systématiques de fragments de tissus prélevés sur l'animal vivant ou sacrifié, ou encore les cultures de moelle sur des milieux appropriés. Il serait vain de s'y attarder davantage, car aucun de ces moyens de recherches n'a évidemment la moindre parenté avec les injections intra-médullaires telles que nous les entendons aujourd'hui.

Certes, on trouve bien de loin en loin quelques timides répliques des expériences initiales de Dubuisson-Christot, mais ce ne sont que de modestes variations dépourvues d'originalité.

Nous signalerons en outre que Demarquay, en 1871, pense avoir déterminé des accidents pyohémiques par des injections de pus étendu d'eau dans la moelle, « sans effraction des vaisseaux médullaires ou osseux ». Ces recherches ne sont guère démonstratives ; elles sont, en tout cas, sans lendemain.

En réalité, l'idée des injections intramédullaires osseuses proprement dites ne pouvait être reprise d'une manière suivie qu'à partir du moment où l'on serait parvenu à aborder la moelle osseuse sur le vivant, tant homme qu'animal, avec toute la sécurité voulue, et par un procédé simple et pratique.

C'est à ce titre que l'histoire de la ponction sternale devrait servir de préface à celle des injections intramédullaires. Or, les travaux sur la ponction sternale se sont tellement multipliés dans ces dernières années qu'il ne peut entrer dans nos intentions de les exposer ici en détail.

Nous n'en retiendrons que les deux dates principales, en ce qui concerne particulièrement la physiopathologie humaine :

1923 où Seyfarth recommande de prélever la moelle dans le sternum, étant donné que, chez l'adulte, la moelle la plus active est contenue dans les os plats (on sait que c'est seulement chez l'enfant que la moelle possède encore une activité comparable dans tous les os).

1929 où Arinkin transforme la méthode en substituant à la trépanation presque exclusivement employée jusque-là, le procédé plus pratique de la ponction.

Désormais, la technique est trouvée ; elle sera importée en France quelques années plus tard par P. E. Weil et Paul Chevallier.

La ponction sternale depuis cette époque n'a fait qu'étendre ses possibilités : considérée d'abord comme un simple moyen de biopsie médullaire, elle a débordé ce cadre purement cytologique pour pénétrer dans le domaine de la bactériologie, et finalement de la chimie.

On se souvient en effet qu'après la belle communication de Lemierre et de ses collaborateurs (2), qui mettait en évidence la pullulation streptococcique sur des frottis de moelle tibiale prélevés *post-mortem*, Debré et son école ont inauguré sous le nom de médulloculture l'étude bactériologique de la moelle osseuse prélevée sur l'homme vivant (3). La même méthode est appliquée par Bezançon, Braun et André Meyer (4) à la recherche du bacille de Koch. Un peu plus tard, c'est le tréponème dont Benda et Orinstein (5) décèlent pour la première fois la présence dans le suc médullaire, au cours de plusieurs cas de syphilis récente. Enfin, la thèse de Brumpt en 1939 (6) donne le résumé des principales maladies parasitaires dont l'agent causal peut être retrouvé dans la moelle.

Mais les conquêtes de la ponction sternale, ou mieux de la ponction osseuse en général, ne semblent pas devoir s'arrêter à la myélographie, à la médulloculture et aux recherches directes de germes ou de parasites. L'étude systématique du chimisme médullaire que M. Benda a entreprise dès 1938 avec plusieurs de ses collaborateurs ouvre un chapitre nouveau : désormais les variations des constituants chimiques des humeurs pourront être saisies, non plus seulement dans le sang circulant, mais enfin dans l'intimité même des tissus. Quelques semaines à peine avant la première publication de Benda paraissait un mémoire de G. Alexeieff (7) intitulé *La moelle osseuse des brightiques*, et d'ailleurs limité à l'étude de l'azote non protéique dans la moelle. Les recherches de Benda, échelonnées sur plusieurs années, ont porté plus particulièrement sur la glycomyélie (Benda, Franchel, Ducatel et Nicolas (8) ; Benda et Nicolas (9)), sur la sidéromyélie (Benda, Poirot et Franchel (10)), tant à l'état normal qu'à l'état pathologique, mais le sucre et le fer médullaires sont loin d'être les seuls éléments que Benda ait envisagés et que nous aurons l'occasion de voir au cours de ce travail.

De cette multiplicité de recherches effectuées dans les domaines les plus différents se dégage une idée simple : il est devenu extrêmement facile, grâce à la ponction sternale, de prélever du suc médullaire, voire de répéter les prélèvements à plusieurs reprises chez un sujet donné. Il est même possible, en une seule ponction d'obtenir 10 ou 12 cm^3 de liquide, et au delà. Certes, il ne s'agit plus à ce moment de moelle pure, mais des séries de dosages effectuées par M. Benda ont prouvé que le mélange de suc et de sang recueilli au cours de la même ponction et réparti en fractions successives, reste suffisamment semblable à lui-même pour permettre toutes les mesures comparatives d'un échantillon à l'autre.

Dès l'instant qu'il est si facile de pénétrer dans une cavité médullaire, et d'en soustraire une quantité appréciable de liquide, on ne voit guère ce qui pourrait empêcher la manœuvre inverse de l'injection.

Il s'en faut pourtant que les auteurs modernes aient mis à exécution toutes les possibilités qu'elle suggère : la plupart ne demandent à l'injection médullaire que le moyen de provoquer certaines hémopathies expérimentales.

C'est dans cet esprit qu'en 1931, Olup Thomsen et J. Engelbreh, Holm (11), effectuent les premières injections de goudron dans la cavité médullaire des poules, et déterminent des altérations du type érythroblastique. Un peu plus tard, à partir de 1933, Jean Bernard (12, 13) consacre une série de mémoires fort remarquables à l'érythro-leucémie réalisée par des injections intramédullaires de goudron chez le rat blanc. Il en fait également chez le rat gris, la souris, le cobaye et même le singe. Parmi les substances voisines ou dérivées du goudron, il s'adresse au benzol et à l'indol.

Plus récemment, R. et E. Storti (14) utilisent le 1-2 benzo-pyrène en injections intramédullaires chez le rat blanc : leurs résultats concordent avec ceux de Jean Bernard.

Pendant cette période, où la production des troubles myélohématiques reste la préoccupation dominante, les recherches sont à peu près exclusivement représentées par des injections de goudron, ou d'un de ses dérivés. Accessoirement, Jean Bernard pratique quelques injections comparatives avec de la silice, du cobalt, des sels d'or.

Peu d'auteurs, avant les travaux de M. Benda, se sont intéressés à l'injection de micro-organismes vivants dans la moelle, à l'inoculation proprement dite. Et encore, l'un d'eux n'a envisagé le problème que dans un cas très spécial : celui de la parasitologie. En effet, on doit à F. Deve (15) une étude qui semble démontrer pour la première fois la possibilité d'embolies ecchinococciques pulmonaires reconnaissant pour origine l'inoculation de sable hydatique dans la moelle tibiale du lapin.

Les autres ne se sont pas attachés à employer autre chose que des substances chimiques, et une tentative du genre de celle de Torrey et Kahn (16), qui en 1928 au cours de leurs travaux sur l'anémie expérimentale, ont injecté dans une moelle osseuse la toxine du bacille de Welch, peut être considérée comme unique ou du moins comme tout à fait exceptionnelle.

Au cours d'une série de travaux dont la publication commence en mai 1937 et s'échelonnent sur plus de trois années (1938-1939-1940), M. Benda a contribué grandement à élargir le domaine de l'injection intramédullaire, en s'efforçant avec ses collaborateurs (17 à 24) de montrer les divers aspects de la question, tant du point de vue anatomo-physiologique, que de celui de la pathologie générale, et de ses applications pratiques, en ce qui concerne le diagnostic et le traitement.

Ces recherches ont porté sur les questions suivantes:

— étude des communications de moelle à veine, précisées en particulier par la méthode des injections intramédullaires de substances opaques,

— l'injection intramédullaire en tant que mode d'inoculation ; effet des produits pathogènes les plus divers poussés par la voie intramédullaire et en particulier du bacille de Koch,

— introduction dans la cavité médullaire de substances irritantes, en dehors des produits cancérigènes, qui avaient presque exclusivement retenu jusque-là l'attention des auteurs : en particulier, modifications remarquables de la diaphyse sous l'influence du salicylate de soude injecté en solution concentrée,

— injection de sang humain chez l'animal neuf ou sensibilisé,

— injection d'hydrate de fer colloïdal et ses applications thérapeutiques,

— injection de liquide sous tension et modification artérielle (réflexe médullaire osseux).

La pratique de l'injection intramédullaire chez l'animal a conduit insensiblement à plus d'audace : peu à peu, on en vient à l'idée d'utiliser la méthode en thérapeutique humaine : introduction de substances irritantes pour stimuler une moelle déficiente, de substances bien tolérées pour obtenir une action plus efficace que par la voie d'introduction ordinaire.

Par ordre chronologique, les substances utilisées en injections intramédullaires chez l'homme, ont été :

1° l'extrait de foie, auquel le Professeur Josefson de Stockholm s'est adressé dès 1933 ; sa première communication sur ce sujet date de 1934 (25) ;

2° le goudron, dont l'injection par voie médullaire a été tentée une seule fois par Codvelle, Jean Bernard et Guichene, dans un cas d'aleucie hémorragique (26) ;

3° le fer, dont Benda et Urquia ont été les premiers à préconiser l'emploi sous forme d'injection intramédullaire dans le traitement de divers états anémiques (19 et 24) ;

4° la colchicine, employée par Jean Bernard dans un cas de leucémie aigüe (27).

Nous en rapprocherons la méthode de la transfusion médullaire (Giraud et ses collaborateurs) (28 à 32), parfaitement justifiée par la tolérance remarquable de la moelle osseuse à l'égard des injections, tolérance démontrée pour la première fois par Benda dès 1937 (18), sur l'animal.

Ces diverses applications sont également encouragées par les recherches faites par Benda et Orinstein sur l'anatomie et les connexions vasculaires du sternum humain (22-23), recherches qui ont été consignées dans la thèse de Berthet (33).

Le plan du présent ouvrage est fondé tout naturellement sur les généralités et l'historique qui précèdent : nous envisagerons ainsi successivement :

— d'une part, l'injection intramédullaire expérimentale,
— d'autre part, l'injection chez l'homme.

Dans la première partie, nous décrirons d'abord la technique employée, puis les principaux types d'expériences : injection des substances opaques, de liquide non irritant sous pression, de produits toxiques et de sang humain, et enfin, nous montrerons l'intérêt de l'injection intramédullaire comme voie d'inoculation.

Nous ne décrirons pas, dans la seconde partie, la technique de la ponction sternale, actuellement bien connue et parfaitement mise au point. Nous y rappellerons les connexions médullosanguines et l'anatomie de la moelle osseuse chez l'homme, telles qu'elles ont été précisées par les injections de substances opaques dans la moelle ; puis nous décrirons les principales injections thérapeutiques faites jusqu'à ce jour, avec leurs indications et leurs résultats.

Un dernier chapitre sera consacré aux résultats obtenus, et surtout à ceux que l'on peut attendre de ce mode d'injection.

II

L'INJECTION INTRAMÉDULLAIRE OSSEUSE EXPÉRIMENTALE

Avant de passer en revue les différents types d'expériences, et les résultats qu'ils ont donnés, ou qu'on peut attendre encore, il importe de rappeler la technique de l'injection intramédullaire proprement dite.

1° Technique

La technique décrite par Benda, avec ses élèves Ch. Debray et J. Bourrée (17), paraît pouvoir être employée dans tous les cas, avec la plus grande facilité. Elle s'applique à la plupart des animaux de laboratoire.

a) **Chez le cobaye**, les seuls os que l'on puisse commodément atteindre sont les os longs, dont la cavité médullaire est suffisamment importante : fémur, tibia et humérus. C'est le tibia qui est le plus accessible.

Jean Bernard, sur le rat, pénètre dans la cavité médullaire en perforant obliquement la diaphyse. Mais cette méthode est difficile à employer sur le cobaye adulte, dont les os sont beaucoup plus résistants : ou bien l'aiguille dérape sur l'os, ou bien elle pénètre brutalement dans le tissu osseux en déterminant très souvent une fracture. Bien préférable est le procédé qui consiste à atteindre la cavité médullaire *en passant à travers l'épiphyse et en pénétrant délibérément dans l'articulation voisine* (*genou pour le tibia et le fémur, épaule pour l'humérus*).

Pour la ponction du tibia, la technique est la suivante : l'animal étant immobilisé, on place la patte en hyperflexion, pour dégager le plus possible le plateau tibial. On repère l'interligne articulaire du genou : c'est là que doit pénétrer l'aiguille. Celle-ci devra être résistante et munie d'un mandrin (l'aiguille de Kuss pour réinsufflation remplit ces conditions). Elle arrive bientôt après la traversée des parties molles sur le plateau tibial. Il faut alors traverser l'épiphyse

en ayant soin — et c'est là la seule précaution à prendre — de diriger l'aiguille le long de l'axe longitudinal du tibia. La traversée de l'os spongieux qui forme l'épiphyse nécessite une certaine force ; le plus simple est de pénétrer peu à peu dans l'os en imprimant à l'aiguille un mouvement de vrille. Au bout de quelques millimètres, l'épiphyse est franchie, et on éprouve alors une sensation de résistance vaincue ; la pointe de l'aiguille se trouve dans la cavité médullaire, ce dont on s'assurera facilement par les constatations suivantes : d'une part, l'aiguille qui est étroitement fixée dans le sens transversal et antéro-postérieur, est mobilisable logitudinalement, sens dans lequel elle cathétérise la lumière médullaire ; d'autre part, à aucun moment sa pointe n'est perceptible à travers les parties molles.

On peut alors injecter le produit à étudier. Cette injection doit être lente. Il est possible de faire pénétrer environ un demi-centimètre cube de liquide épais (huile iodée par exemple), ou plusieurs centimètres cubes si le liquide est très fluide.

La ponction n'est suivie d'aucun incident, sauf exceptionnellement une hémarthrose du genou, discrète et sans gravité. Elle peut être répétée à plusieurs reprises sans inconvénients.

La ponction de l'humérus ou du fémur se fait exactement de la même manière ; pour le fémur, à partir du genou, pour l'humérus, en pénétrant par l'épaule, et en forant l'extrémité supérieure de l'os ;

b) **Chez le lapin**, la technique est identique ;

c) **Chez le chien**, elle dérive directement des précédentes. Elle consiste, après anesthésie, à ouvrir l'articulation du genou, par section du tendon rotulien, et à dégager les plateaux tibiaux et les condyles fémoraux, en fléchissant l'articulation. D'un coup de fraise, qui perce à l'endroit convenable la corticale épiphysaire du plateau tibial, ou de l'espace intercondylien, et on amorce ainsi le trajet du trocart. Celui-ci, qui doit être solide et assez volumineux (15 à 30 dixièmes de millimètre de diamètre), est enfoncé dans l'axe de l'os, grâce à quelques coups de marteau. L'os spongieux de l'épiphyse n'oppose qu'une résistance assez minime, et avec un peu d'habitude, on aboutit sans difficultés à la cavité médullaire de la diaphyse que l'on cathétérise sur quelques centimètres. Il faut alors, en faisant une petite aspiration à la seringue, s'assurer que le trocart se trouve bien à l'endroit voulu : le liquide épais que l'on retire contient, fait caractéristique, de nombreuses gouttelettes graisseuses bien visibles directement et, mieux encore, après étalement sur lame.

Une grande importance doit être attachée au fait que, par cette technique simple, on ne détermine pas de fracture : malgré l'hyper-

pression réalisée dans la cavité médullaire au cours de certaines expériences, aucune fuite de liquide ne se produit.

Ayant ainsi décrit la technique employée pour les injections intramédullaires osseuses, nous pourrons aborder à présent le chapitre des réalisations expérimentales.

2° Principaux types d'expériences

Une substance quelconque est introduite dans la cavité médullaire d'un animal (cobaye, lapin ou chien) grâce à la technique si simple que nous venons de rappeler : il est évident que les conséquences immédiates ou lointaines de l'injection et les réactions locales ou générales qu'elle est susceptible de provoquer sont liées essentiellement à la nature de la substance injectée : composé chimique plus ou moins irritant, produits pathogènes plus ou moins virulents.

Mais les résultats de l'injection intramédullaire sont également conditionnés par certaines propriétés purement physiques de la substance injectée, et en particulier par sa consistance : celle-ci influe en effet sur la durée de séjour de ladite substance dans la moelle, ou, si l'on préfère, sur la facilité de son passage dans la grande circulation.

Enfin, il y a lieu de faire intervenir la notion d'un réflexe médullaire osseux dépendant lui-même de la pression sous laquelle le liquide a été injecté.

Les expériences auxquelles Benda et ses collaborateurs se sont livrés ont apporté sur ces différents points, en dehors des considérations hématologiques habituelles, maintes précisions d'ordre anatomo-physiologique, chimique et bactériologique.

Ces expériences portent sur un certain nombre de sujets; nous allons les résumer et les grouper de la manière suivante :

A) Injections intramédullaires de substances opaques aux rayons X

C'est la méthode préconisée par Benda (17) pour l'étude des connexions médullo-sanguines. Dès les premières recherches, faites avec Ch. Debray et S. Bourrée, Benda a pu établir nettement « qu'un produit en solution ou en suspension fine injecté dans la moelle osseuse du cobaye, passe immédiatement dans la circulation ».

La rapidité du passage fait de la voie intramédullaire « l'homologue de la voie intraveineuse », avec cette différence cependant que la moelle osseuse est beaucoup plus facilement accessible que la veine chez les petits animaux.

La communication de la cavité médullaire avec la circulation veineuse est une notion évidente, mais ce qui est plus surprenant, c'est la rapidité de ce passage.

C'est ainsi que des radiographies tirées immédiatement après l'injection d'une petite quantité d'oxyde de thorium colloïdal à 30 ‰ montre l'injection quasi instantanée du système cave inférieur ou supérieur, et bientôt des poumons.

Qui mieux est, lorsqu'on emploie une substance opaque soluble, telle que le di-iodo-méthyl-sulfonate de sodium, il est nécessaire si l'on veut observer l'opacification du système veineux, de prendre le film au cours même de l'injection intramédullaire : quelques minutes après, il ne reste plus dans la moelle que des traces du produit opaque.

Au contraire, un liquide épais, tel que l'huile iodée, ne diffuse qu'assez peu vers le système veineux, et la majeure partie reste dans la cavité médullaire.

En variant la consistance du produit injecté et le lieu de l'injection, on peut obtenir de grandes précisions sur le mode de passage de ces substances et sur l'étendue des territoires injectés.

B) Injections intramédullaires de liquides sous pression

Nous venons de voir qu'un liquide fluide poussé dans la cavité médullaire diaphysaire d'un os long, passe rapidement dans la circulation générale, mais toutes les issues sont étroites et de fait, quand on essaie chez l'animal d'injecter un liquide dans la moelle, on sent bien une résistance qui indique l'encombrement des voies de décharge. Cette disposition anatomique spéciale a incité divers auteurs (34 à 36) à étudier les variations de la tension artérielle au cours des injections intramédullaires osseuses.

Les recherches de Chiray, Benda, J. Bezançon, etc., ont porté sur des chiens anesthésiés par le chloralose. Les os longs employés ont été le fémur, le tibia et parfois l'humérus. La moelle diaphysaire a été atteinte par la voie épiphysaire transarticulaire, suivant la technique décrite au chapitre précédent. Les injections furent réalisées avec une pompe à perfusion électrique (du type Henry et Jouvelet) qui permet d'obtenir des vitesses de perfusion constantes et égales entre elles, au cours d'expériences successives. La pression d'injection doit être importante, de l'ordre de 10 à 20 centimètres de mercure.

Dans ces conditions on observe, par l'injection dans la cavité médullaire de liquide sous pression, des modifications de la tension artérielle, mesurée à la carotide ou à la fémorale. Ces modifications

sont constantes lorsqu'il n'y a aucune erreur de technique ; si on ne les obtient pas, c'est que le trocart s'est égaré, soit qu'il n'ait pas pénétré dans la moelle, soit qu'il ait perforé l'os de part en part. Mais si elles sont constantes, elles sont variables dans leur intensité et leur allure, variables aussi avec la pression du liquide injecté et avec la substance employée.

En utilisant du sérum physiologique à 8 ‰, la réaction obtenue est une poussée hypertensive qui commence en moyenne 10 à 20 secondes après le début de l'injection, parfois davantage, si l'introduction du liquide est très lente. Sa durée est de 2 à 3 minutes, sa hauteur de 2 à 3 centimètres de mercure en moyenne, parfois davantage. Les tensions minima et maxima s'élèvent toutes deux, mais surtout la minima. Parfois à la phase hypertensive succède une courte période d'hypotension discrète (une minute environ).

En même temps, les mouvements respiratoires, surtout les inspirations sont plus amples et plus rapides. Par contre, il n'y a pas de notable accélération du pouls. L'oncographie rénale montre au moment de la poussée hypertensive une vaso-constriction qui dure souvent un peu plus que la poussée hypertensive artérielle.

Cette réaction type est celle des deux tiers des chiens. Dans le dernier tiers, l'aspect est différent : tantôt hypertension moindre et écourtée, tantôt hypertension suivie d'une hypotension marquée, donnant à la courbe un aspect sinusoïdal ; porfois enfin, l'hypertension fait place à une chute tensionnelle de même durée que la réaction habituelle. Ces variations selon les animaux sont imprévisibles. Cependant, il semble que les chiens en mauvais état, ceux profondément endormis par les barbyturiques par exemple, fassent plus facilement ces courbes avec hypotension.

Effet des diverses circonstances physiologiques et de certains agents pharmacodynamiques.

La vitesse de perfusion joue un rôle important. Chez certains animaux, l'injection de quelques centimètres cubes par minute suffit à déclancher un réflexe presseur ; chez d'autres, il faut une vitesse d'injection plus rapide pour obtenir le même résultat. Il y a donc un certain seuil d'hyperpression à dépasser, seuil variable suivant les animaux, pour déclancher la poussée hypertensive.

Ces variations tensionnelles persistent identiques après plusieurs épreuves faites à quelques minutes d'intervalle. Mais si les injections sont faites de manière subintrante, la modification tensionnelle s'émousse. Mieux encore, si la perfusion médullaire est continuée un certain temps, l'hyperpression artérielle initiale diminue sensible-

ment, sans que la pression artérielle revienne cependant à son taux antérieur.

Sur le chien mis en hypertension permanente par pincement ou ligature des deux carotides primitives, la variation tensionnelle persiste.

Le pincement de l'artère ou de la veine fémorale ou iliaque externe, avant et pendant l'injection dans le tibia ou le fémur correspondant, ne change en rien l'intensité ni la durée des réactions.

Par la section des deux pneumogastriques au cou, on obtient une diminution et un raccourcissement de la poussée hypertensive, mais non sa suppression.

L'injection d'une dose de 2 mg. d'yohimbine par kilog. de poids ne modifie nullement l'allure du réflexe ; l'hypertension artérielle par surpression médullaire persiste. Cette hypertension n'est donc pas due à une décharge adrénalinique, car, dans ce cas, l'yohimbinisation préalable inverserait la courbe.

L'injection de quelques centimètres cubes de liquide glacé donne une variation tensionnelle plus grande que le même liquide à la température du laboratoire. Par contre, les liquides chauds, à 50°, ne provoquent pas une réponse différente de celle qu'on obtient habituellement.

Ces mêmes injections, faites par voie veineuse, à la même vitesse, ne déterminent pas de variations de la tension artérielle.

Les liquides irritants, comme l'acide chlorhydrique très dilué, à raison d'une goutte par centimètre cube, ou les solutions sulfureuses, donnent des réponses plus élevées et souvent plus durables.

Enfin, l'injection dans la cavité médullaire de quelques centimètres cubes de novocaïne à 1 ‰ diminue considérablement la réponse hypertensive, et, d'autre part, cette réponse s'épuise très vite, au bout de deux ou trois épreuves. Il semble donc bien s'agir d'une action locale sur la moelle injectée, et non d'une action générale ; car si on éprouve alors une autre moelle non novocaïnisée, la réponse hypertensive habituelle se produit.

Conclusions physiologiques. — L'ensemble de ces recherches physiologiques indique que ces variations de la tension artérielle consécutives aux injections intramédullaires osseuses sous pression sont probablement d'origine nerveuse réflexe.

Ce réflexe artério-tensionnel d'origine ostéo-médullaire, que nous n'avons vu signalé nulle part, s'apparente sans doute de très près aux réflexes vasculaires étudiés depuis longtemps par Heger à l'aide de diverses substances chimiques, et par Delezenne à l'aide d'une hyperpression dans un segment artériel. Il est probable que ce

réflexe joue un rôle dans les états de choc qui surviennent à la suite de fractures des os des membres, et peut-être dans les hypotensions artérielles des ostéomyélites.

C) Injection intramédullaire de substances irritantes ou toxiques

Ces substances sont susceptibles de réaliser des modifications locales, non seulement sur le tissu hémopoïétique, mais encore sur le contenu osseux.

1. Action sur le tissu hémopoiétique.

Il y a lieu de distinguer d'une part l'action des substances dites cancérigènes, d'autre part l'action des substances simplement irritantes.

a) *Les substances dites cancérigènes* sont, ainsi que nous l'avons déjà signalé, les seules qui aient attiré l'attention des auteurs avant les premiers travaux de Benda en 1938.

La substance la plus fréquemment employée est le *goudron*. On sait que ce produit est utilisé depuis longtemps pour la cancérisation expérimentale, en suivant les techniques les plus variées : badigeonnages cutanés, introduction dans les différents parenchymes, application sur la muqueuse gastrique, vésicale, respiratoire, etc... On a pu noter à la suite de ces interventions, non seulement des altérations locales, mais encore des altérations viscérales à distance, et des perturbations humorales.

Malgré la multiplicité de ces expériences, un certain nombre de questions de premier plan sont demeurées en suspens. C'est ainsi pour ne rappeler que les points les plus importants, qu'on n'a pas pu résoudre encore d'une manière satisfaisante la question des rapports du cancer et des leucémies expérimentales et que, par ailleurs, la pathogénie des phénomènes hyperplasiques que les substances cancérigènes sont susceptibles de déterminer à distance de leur point d'introduction reste incomplètement élucidée.

Il était donc assez tentant, dans l'idée de résoudre au moins une partie de ces problèmes, d'aller porter directement le goudron en plein tissu hématopoïétique, et dans la moelle osseuse en particulier.

Nous avons déjà signalé que le premier essai de ce genre date de 1931, et qu'à cette époque Olup Thomsen et J. Engelbreth-Holm effectuent les premières injections de goudron dans la cavité médullaire des poules : ils obtiennent des altérations à type d'érythroblastose, abso-

lument comparables à celles de l'érythroblastose transmissible de cet animal.

Mais il faut surtout insister sur les travaux que J. Bernard a consacrés depuis 1933 aux injections intramédullaires de goudron chez le rat blanc.

Nous retiendrons de ces intéressantes recherches deux points particulièrement importants. C'est, d'une part, que « le goudron, corps à pouvoir cancérigène, est capable de provoquer lorsqu'on l'introduit dans la moelle, une maladie très comparable aux leucémies humaines »; c'est, d'autre part, en ce qui concerne les lésions médullaires, que ces lésions sont étendues à tout le système médullaire, et que l'aspect de la moelle humérale au contact de laquelle le goudron n'a pas été porté, est toujours le même que celui de la moelle fémorale au contact de laquelle le goudron a été introduit ».

Il s'agit donc d'une véritable maladie de système et c'est là un point capital à retenir à propos de diverses considérations sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Mais les injections intramédullaires de goudron ne déterminent pas seulement des modifications sanguines, médullaires ou même spléniques : elles sont encore capables d'influencer des organes indépendants en apparence du système hématopoïétique. Elles agissent par exemple sur les fonctions de reproduction : les rats soumis à ces injections deviennent stériles. Or, on sait que diverses hypothèse ont été émises autrefois à propos de l'influence de diverses glandes endocrines sur le fonctionnement de la moelle : Il y a lieu de tenir compte désormais de la possibilité d'une influence inverse de la moelle sur les glandes à sécrétion interne.

A coté du goudron, J. Bernard a employé des substances voisines ou dérivées (benzol, indol). Le goudron étant en effet une substance très complexe ; il est impossible d'affirmer avec cetitude que les lésions réalisées sont la conséquence de l'action cancérigène du goudron, plutôt que d'une de ses substances constituantes.

On sait que Hieger en 1930 (37) par l'étude des spectres de fluorescence à la lumière ultraviolette a pu caractériser les hydrocarbures isolés du goudron. On a su reconnaître ainsi les hydrocarbures dont l'action cancérigène est la plus intense. C'est en particulier le 1-2 benzopyrène que E. et R. Storti (14) ont eu récemment l'idée d'employer en injection intramédullaire chez le rat blanc : leurs résultats concordent avec ceux de J. Bernard.

b) *Les substances simplement stimulantes* sont représentées par les produits reglobulisants également bien connus : fer, vitamines A et C, sulfate de cuivre, extrait hépatique, etc... Il était intéressant de savoir

si ces substances introduites dans l'organisme par voie intramédullaire ne seraient pas capables de provoquer des effets identiques à ceux qu'on leur connaît déjà lorsqu'elles sont administrées par voie buccale ou sous forme d'injections sous-cutanées ou intraveineuses.

C'est la question que Benda s'est posée et qu'il s'est proposé de résoudre en étudiant avec D. A. Urquia (19) l'action reglobulisante éventuelle de divers produits, le fer en particulier, injectés par voie intramédullaire a des cobayes « préparés ». déjà en 1937, les mêmes auteurs avec la collaboration de P. Thoyer-Rozat avaient montré la possibilité de provoquer par les rayons X une anémie progressive du cobaye.

C'est à des animaux anémiés par cette méthode qu'ils se sont adressés pour effectuer les premières injections intramédullaires de fer. Sur les conseils de M. G. Poirot, pharmacien des Hôpitaux de Paris, leur choix s'est porté sur une solution colloïdale d'hydrate de fer, solution, qui contenait pour 1.000 cm^3, 1 g 90 d'hydrate de fer $Fe(OH)^3$, correspondant à un titre de fer de 1 p. 1.000.

Ces travaux mettent en évidence un certain nombre de faits assez intéressants :

1° *La voie intramédullaire est nettement supérieure à la voie sous-cutanée, en ce qui concerne l'emploi de substance reglobulisante chez le cobaye* : deux cobayes reçoivent la même dose d'hydrate de fer colloïdal (2/10 de cm^3). Dix jours plus tard, l'augmentation des hématies est de 730.000 pour l'animal soumis à l'injection intramédullaire, tandis que pour l'autre, auquel le produit a été injecté par voie sous cutanée, le taux des hématies reste inchangé. Il est vrai qu'on pourrait objecter que sans injection sous-cutanée, la chute globulaire n'aurait sans doute fait que s'accentuer davantage ;

2° *La voie intramédullaire paraît également supérieure à la voie sous-cutanée en ce qui concerne la tolérance de l'animal.* On injecte 1 cm^3 d'hydrate de fer colloïdal à deux cobayes ; dix jours après, on constate une augmentation de 180.000 hématies pour l'injection intramédullaire, tandis que l'autre meurt le lendemain de l'injection.

Nous sommes en droit d'attribuer cette mort à la voie employée, puisqu'un troisième cobaye, non irradié, reçoit la même dose par voie sous-cutanée et meurt quatre jours après ;

3° Le nombre relativement restreint d'expériences faites en variant les quantités de fer introduites par l'une ou l'autre voie n'autorise aucune conclusion certaine sur la dose susceptible de donner le meilleur résultat. Néanmoins, on est tenté de croire que les petites doses agissent mieux que les doses élevées. Il paraît séduisant de penser que le fer injecté par la voie médullaire ne joue sans doute

qu'un rôle comparable jusqu'à un certain point à celui d'un catalyseur, en tant qu'il n'apporte qu'une réserve très minime dans laquelle l'organisme puisera en cas de besoin.

Nous sommes donc bien loin de la polyglobulie expérimentale que peuvent provoquer certaines substances irritantes. On verra plus loin que cette façon d'envisager le problème semble confirmée par les résultats obtenus en thérapeutique humaine.

A remarquer en outre que les autres produits utilisés, à savoir les vitamines A et C et le cuivre, paraissent être moins actifs que le fer, bien qu'on ait pu constater après leur emploi une certaine augmentation du nombre des globules rouges. Comme on pouvait s'y attendre, les effets du sérum physiologique sont nuls.

Quant aux variations pondérales étudiées par Benda (38), sur les animaux irradiés, nous les voyons s'atténuer ici, et parfois même disparaître au fur et à mesure qu'agit le traitement reglobulisant.

2. Action sur le contenant osseux

Certaines substances irritantes sont capables de provoquer lorsqu'on les injecte en solution concentrée dans une cavité médullaire, des modifications assez curieuses de la diaphyse osseuse.

C'est ce que Benda et Debray (21) ont pu démontrer, en s'adresant en particulier au salicylate de soude. Leurs expériences ont été faites sur le lapin, par le processus suivant : injection de 1 cm³ de salicylate de soude en solution aqueuse à 30 % dans un des tibias, l'autre servant de témoin, et à raison d'une injection par semaine ; celles-ci sont répétées 6 à 7 fois, sauf dans un cas où les modifications importantes dont il va être question furent obtenues par deux injections seulement.

Des modifications considérables de la diaphyse ont été constatées sur les animaux sacrifiés. L'os injecté est plus gros dans son ensemble que celui du côté opposé, et son poids atteint 6 gr. pour 4 du côté sain.

Mais ces modifications sont surtout bien visibles sur des sections transversales et longitudinales symétriques et comparatives. On note d'abord une augmentation considérable de la corticale de l'os : alors que du côté sain elle a 1, 1 mm. de diamètre, à la partie moyenne de la diaphyse du côté injecté elle mesure 2, 75 mm. Au contraire, la cavité médullaire est peu modifiée dans ses dimensions : 4 mm. dans le grand diamètre, 2 dans le petit du côté injecté, contre 4, 5 mm. et 2, 5 mm. de l'autre côté. Mais elle contient des productions insolites d'os nouveau peu consistant qui parsème la partie moyenne de la diaphyse et oblitère complètement les deux extrémités de la cavité

médullaire : il s'en suit que le canal osseux a complètement disparu sur une longueur de 8 mm. à partir de l'épiphyse supérieure, et de 6, 5 mm. à partir de l'extrémité distale du tibia. Il est à noter que ces modifications osseuses sont reconnaissables sur les documents radiographiques, mais d'une manière très estompée qui laisse l'appréciation radiologique fort au-dessous de la réalité.

Fait intéressant, ces modifications, bien que considérables, sont passagères ; elles disparaissent par cessation des injections en quelques mois. C'est ainsi que le tibia d'un lapin fortement hypertrophié par de nombreuses injections salicylées avait repris ses dimensions normales lorsque l'animal fut sacrifié trois mois plus tard.

Cette hyperproduction osseuse présente un intérêt physiologique qui mérite d'être souligné. Elle pose à nouveau le problème du rôle de la moelle « périoste interne » dans l'ossification. Elle appuie les idées de Leriche et Policard qui, on le sait, soutient que lorsque « la stase s'installe en un point du tissu osseux, il y a tendance à la formation de nouvelles travées osseuses, tendance à l'augmentation des anciennes. » Or ici, la thrombose de la moelle et des veines efférentes que provoque l'agression toxique, détermine sans doute un ralentissement circulatoire, mais un ralentissement transitoire, car des néo-vaisseaux se forment si les injections ne sont pas continuées. Enfin, il n'est pas interdit de penser que cette hyperostose transitoire que déclanchent les injections de salicylate de soude, pourrait avoir un intérêt pratique dans le traitement de certaines fractures dont la consolidation tarde et peut-être même dans certaines fragilités osseuses localisées d'ordre médical.

D) Injections intramédullaires de sang humain chez le cobaye

Nous nous devons de signaler que M. Benda a été le premier à penser à faire des injections de sang par la voie médullaire, voie qui a été reprise depuis par Giraud et l'Ecole de Montpellier pour faire des transfusions chez l'homme. Les travaux de Benda ont montré que les réactions du cobaye aux injections de sang sont différentes suivant qu'on utilise un animal neuf ou sensibilisé.

L'animal neuf supporte bien les injections intramédullaires de sang humain (sang total, sérum ou plasma) à condition toutefois que l'injection soit lente et la quantité de sang introduite modérée (1/2 à 1 cm^3 en moyenne). Brutalement poussée, l'injection est douloureuse et détermine des mouvements de défense de l'animal ; trop abondante, elle détermine parfois des troubles, passagers d'ailleurs : obnubilation ou agitation, et horripilation. Dans les jours qui succèdent à l'intervention, on ne note rien de particulier.

La tolérance du cobaye s'étend non seulement aux injections de mélanges de sangs compatibles, mais encore, et c'est là le point important, *aux mélanges les plus incompatibles.* Benda et ses élèves ont du reste utilisé à ce point de vue les combinaisons les plus diverses (sang total, plus sang total ; hématies plus sérum) à l'aide des groupes les plus disparates, en effectuant l'injection des deux sangs à éprouver tantôt l'un après l'autre par la même aiguille, tantôt en une seule fois, après confrontation plus ou moins prolongée *in vitro* des deux échantillons de sang. Ainsi le mélange extemporané dans une même seringue de 3/10 de cm³ de sang citraté du groupe A et de 3/10 de cm³ du groupe O à un cobaye ne détermine qu'un léger hérissement des poils.

L'injection dans le tibia d'un autre cobaye de 5 gouttes de purée d'hématies A (sang citraté centrifugé) et de 15 gouttes de sérum test O, ne déclanche chez l'animal qu'une agitation toute passagère.

De même, l'injection d'un mélange de globules rouges venant d'un sang du groupe A et du sérum d'un cirrhotique qui agglutinait les hématies O est parfaitement toléré. On pourrait multiplier les exemples : les résultats sont toujours les mêmes.

Si l'on observe parfois des troubles après l'injection d'un mélange de sang incompatibles, ils sont discrets et inconstants, et ne sont pas plus marqués qu'après l'injection de sangs ou de sérums compatibles.

Cependant, quelques animaux injectés avec du ou des sangs humains compatibles ou non, sont morts au bout de 12 à 30 jours. Mais ces faits ont été suffisamment rares pour que, jusqu'à plus ample informé, ils puissent être considérés comme de simples coïncidences.

Si l'injection intramédullaire de sang humain est bien supportée par l'animal neuf, par contre *l'injection intramédullaire de sang total, de plasma ou de sérum détermine chez un cobaye préalablement sensibilisé des accidents anaphylactiques de la plus grande netteté.* Les expériences de nombreuses fois reproduites ont toujours donné les mêmes résultats. Les animaux avaient été préparés par une seule injection, et avec des produits humains divers : sang, suc de ponction sternale, crachats. La durée, entre l'injection préparante et l'injection déclanchante est en moyenne de trois mois. Les phénomènes observés furent ceux de la grande anaphylaxie, identiques par leur intensité et leur évolution à ceux obtenus après injection intraveineuse de la substance déchaînante. En règle, l'évolution conduit à la mort en 4 à 5 minutes, parfois même moins, 1 ou 2 minutes seulement.

Voici le protocole d'une des expériences faites par Benda, Ch. Debray et J. Bourrée (1) :

Cobaye 16. — Inoculation sous-cutanée de 0,5 cm³ de suc de ponction sternale d'un malade atteint de spirochétose ictérigène. Trois mois plus tard, injection par voie médullaire de 3/10 de cm³ de sérum humain. Après une période latente de 50 secondes à 1 minute, la respiration s'accélère, une horripilation apparaît, qui débute sur le crâne et la face dorsale du cou, puis s'étend à tout le tégument. Quatre ou cinq quintes de toux très brèves et très violentes surviennent, avec contraction en arceau de tout le corps. L'animal se gratte le nez, ses muqueuses pâlissent, la lueur pupillaire devient plus vive ; il s'agite, cherche à fuir. Sa démarche est incertaine, il tourne sur place deux ou trois fois, puis après quelques secousses convulsives de tout le corps, déterminant des sauts verticaux, il tombe sur le côté et meurt. L'animal a uriné et déféqué au cours de ces accidents, dont la durée totale a été d'une à deux minutes.

L'autopsie montre seulement une congestion des viscères abdominaux, et des poumons œdémateux avec quelques suffusions hémorragiques.

Chaque fois, la succession des troubles fut stéréotypée. L'ensemble des accidents est évidemment d'ordre anaphylactique. Ce que nous savons du passage extrêmement rapide des diverses substances solubles ou en suspension fine de la moelle vers le système veineux nous laissait sans doute prévoir ce phénomène. Ces faits méritaient pourtant d'être signalés. Mieux que toute autre preuve, la survenue aussi rapide des accidents anaphylactiques marque bien le passage immédiat dans la grande circulation du produit injecté dans la moelle.

Une cause d'erreur cependant doit être soulignée : c'est l'injection involontaire de quelques bulles gazeuses qui déterminent avec une grande brutalité des phénomènes de choc amenant le plus souvent la mort. C'est même là, soit dit en passant, une méthode élégante, rapide et propre de sacrifier les animaux. Contrairement aux phénomènes anaphylactiques qui surviennent après une courte période de latence, ces accidents d'embolie gazeuse sont immédiats. Ils sont à rapprocher des troubles observés après injection intraveineuse d'air.

E) L'injection intramédullaire en tant que voie d'inoculation

L'inoculation expérimentale par voie médullaire est évidemment utilisable pour tous les germes.

M. Benda l'a utilisée surtout en partant de produits tuberculeux (cultures de bacilles de Koch, liquide céphalo-rachidien de méningite tuberculeuse, liquides pleuraux, sang, suc de moelle osseuse, suc ganglionnaire de tuberculeux).

a) *Après injection intra-médullaire d'une suspension de B. K.*, ces germes ont été retrouvés assez aisément par le seul examen direct dans la plupart des organes : poumons, foie, rate. Toutefois, les vérifications faites à ce sujet, tout en démontrant d'une manière irréfutable la possibilité des essaimages microbiens à point de départ médullaire, ne suffisent pas encore à en estimer la rapidité (les plus précoces, en effet, ne portent que sur un animal mort spontanément le 4e jour, un autre n'a été sacrifié qu'au 6e jour).

Ce que l'on sait de la rapidité de la pénétration des bacilles tuberculeux dans la circulation, lorsqu'il s'agit de simples inoculations sous-cutanées (30 à 45 minutes pour Boquet, Valtis et Saenz), laisse supposer que le passage des bacilles doit être tout aussi rapide, à moins qu'il ne le soit davantage, lorsqu'on s'adresse à la voie médullaire.

Réciproquement, après inoculation sous-cutanée de bacilles de Koch, on peut retrouver *post-mortem* des germes dans la moelle, comme Benda a pu le constater sur un cobaye sacrifié le huitième jour après l'inoculation.

Le passage de bacilles de la moelle vers la circulation est donc un phénomène réversible ; ce n'est là d'ailleurs qu'une variante, à l'aide des examens directs, des expériences déjà réalisées par F. Bezançon et ses collaborateurs, à propos de la médullo-culture.

b) *Les délais dans lesquelles la mort survient* à la suite d'une injection intramédullaire de produits tuberculeux sont des plus variables. Mais, naturellement, nous n'entendons parler ici que des « délais comparatifs » : tantôt, ils sont plus courts que par la voie sous-cutanée, le cobaye inoculé mourant sensiblement plus tôt que l'animal témoin infecté par une dose égale du même produit virulent introduit sous la peau. Ceci n'est d'ailleurs guère surprenant si l'on se rappelle les recherches de Calmette et d'autres expérimentateurs chez le cobaye, de Van Deinse et Dinansk chez le lapin. Ces derniers auteurs ont très bien montré la plus grande rapidité de la tuberculose inoculée par voie veineuse ; or, la voie médullaire est, nous l'avons vu, « l'homologue de la voie veineuse ».

Mais dans d'autres cas au contraire, et cela est beaucoup plus inattendu, l'évolution de la tuberculose est franchement plus lente chez le cobaye inoculé dans la moelle que chez le témoin infecté par voie sous-cutanée habituelle.

Il semble que les cas où la mort de l'animal inoculé par la voie intramédullaire était plus rapide que chez le témoin, correspondaient en général à des inoculations de doses importantes de bacilles (telles qu'on les réalise par exemple, à l'aide d'une émulsion de culture microbienne), tandis que les cas où l'évolution était comparativement

plus lente par la voie intramédullaire semblaient se rapporter surtout aux inoculations ne comportant qu'un nombre relativement limité de bacilles (injection de liquide céphalo-rachidien de pie-mérite tuberculeuse, par exemple).

L'influence de la dose de bacilles infectants sur la forme de la marche de la tuberculose expérimentale est certes connue depuis longtemps, mais il reste bien entendu que nous ne voulons indiquer ici que les variations possibles de cette influence suivant la voie d'inoculation utilisée.

c) *Les lésions déterminées par l'inoculation intramédullaire* ne diffèrent elles-mêmes que par des points de détail de celles que l'on obtient par les méthodes classiques.

Signalons la quasi constance des lésions pulmonaires, hépatiques et spléniques ; la pauvreté au contraire de l'atteinte ganglionnaire.

Dans l'ensemble, les lésions sont plus discrètes que par les autres voies (ce fait paraissant indépendant de la dose de bacilles injectée et sans rapport, semble-t-il avec la question des « délais »).

Enfin, à la tuberculose polyviscérale s'associe habituellement une tuberculose locale au lieu d'injection : la moelle est grisâtre et contient des bacilles ; l'os est raréfié, aminci, frappé d'ostéite ; celle-ci est parfois décelable d'une façon précoce chez l'animal vivant grâce aux clichés radiologiques ; l'articulation présente parfois, mais non toujours, des lésions de tumeur blanche ; et enfin, dans certains cas, toute la cavité médullaire et les logettes de l'épiphyse sont remplies d'un pus épais, un peu grumeleux.

d) *L'adjonction de lipiodol, d'oxyde de thorium colloïdal et surtout de goudron* aux substances virulentes injectées dans la moelle semble parfois précipiter la marche de la tuberculisation. Le fait n'est pas constant, mais suffisamment important, semble-t-il, pour qu'on soit tenté d'y consacrer de nouveaux efforts, avec l'espoir d'en obtenir, pour la pratique, une réponse plus rapide et plus sûre du laboratoire.

3° **Vue d'ensemble sur les résultats expérimentaux.**

Limitées à l'emploi du goudron et de quelques substances cancérigènes, les injections intramédullaires avaient déjà fourni un certain nombre de notions d'un grand intérêt doctrinal concernant la production des diverses hémopathies expérimentales.

Benda et ses collaborateurs, au cours des travaux que nous avons envisagés ci-dessus, ont pu mettre en évidence plusieurs données d'une portée essentiellement pratique.

Ce sont :

1° *du point de vue anatomique*, la facilité et la rapidité des communications de moelle à veine. Ce premier fait a été établi par l'injection intramédullaire de substances opaques. Il a été confirmé par l'introduction dans la moelle d'un liquide coloré, qui apparaît très vite dans la veine satellite. La chose est plus nette encore quand on injecte de l'adrénaline ou de l'histamine, par exemple, qui déterminent des variations de la tension artérielle aussi brusques et presque aussi marquées que si l'on utilise la veine comme voie d'introduction.

Ce qui est vrai pour les substances de de contraste et pour les liquides colorés l'est aussi pour les germes microbiens : après une injection intramédullaire d'une suspension de bacilles de Koch, on retrouve ces germes aisément et par le seul examen direct dans la plupart des organes : poumons, foie, rate.

Autre analogie avec la voie veineuse : on peut très facilement déterminer, par une injection déchaînante faite dans la moelle d'un cobaye sensibilisé, les phénomènes de la grande anaphylaxie, qui sont le plus souvent mortels.

Enfin, comme par la voie intraveineuse, l'injection d'air intramédullaire est, chez le cobaye, fort mal supportée : l'injection brutale de quelques bulles d'air provoque la mort en quelques instants par embolie gazeuse.

Homologue donc de la voie intraveineuse, la voie médullaire a sur celle-ci l'avantage de la simplicité. Elle est toujours pratiquable sans difficultés, alors que les injectione endoveineuses sont souvent délicates chez le cobaye.

2° *du point de vue physio-pathologique*, la possibilité d'un effet tensionnel particulier sous l'influence de certaines variétés d'injections intramédullaires, et l'apparition de modifications locales consécutives à l'injection de substances irritantes, telles que le salicylate de soude en solution concentrée.

En outre, les recherches de Benda peuvent permettre d'espérer :

1° des précisions d'ordre diagnostique et thérapeutique par les injections intramédullaires de produits pathogènes tuberculeux d'une manière plus rapide et plus sûre qu'avec les méthodes d'inoculation classiques ;

2° des modes de traitement nouveaux de diverses affections : rappelons en particulier que Benda et Urquia, après avoir montré avec Thoyer-Rozat (38) la possibilité de provoquer par les rayons X une anémie progressive du cobaye se sont proposé d'étudier l'action reglobulisante de divers produits injectés par voie médullaire à des cobayes ainsi préparés (19).

Leurs expériences ont prouvé que le fer, en de telles circonstances, était la substance la plus active, et que la voie intramédullaire était nettement supérieure à la voie sous-cutanée, tant du point de vue de la reglobulisation que de celui de la tolérance de l'animal.

Il est probable aussi que la manière remarquable dont le cobaye neuf supporte les injections par voie intramédullaire de sang humain au cours des diverses recherches faites par Benda, a inspiré Giraud et ses collaborateurs lorsqu'ils ont pratiqué les premières transfusions médullaires chez l'homme.

III

L'INJECTION INTRAMÉDULLAIRE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

Les recherches expérimentales qui viennent d'être passées en revue contiennent en puissance la plupart des idées directrices concernant l'injection intramédullaire chez l'homme.

C'est ainsi que nous nous proposons d'envisager successivement :

A) Les connexions médullosanguines chez l'homme ;

B) Les injections intramédullaires thérapeutiques.

A. — Connexions médullosanguines chez l'homme.

a) *La rapidité du passage de moelle à veine* a été démontrée d'abord par le professeur Josefson dont plusieurs malades, après une injection intramédullaire d'extrait de foie, ont ressenti un goût de « phényl » dans les moments qui suivirent l'injection.

La même démonstration est donnée quelques années plus tard par Codvelle, Jean Bernard et Guichêne qui, introduisant du goudron dans la moelle osseuse d'un sujet atteint d'aleucie hémorragique, ont noté que ce malade au bout de quelques instants accusait une saveur de gaz d'éclairage, « témoin sans de la diffusion circulatoire de composés volatils du goudron ».

b) *Pour vérifier la possibilité du passage inverse de veine à moelle*, Benda et ses collaborateurs Franchel, Ducatel et Nicolas se sont adressés à l'épreuve de la fluorescéine décrite par Lian et Mme Barras (42) pour la mesure de la vitesse de la circulation, ou, plus exactement, ils l'ont modifiée de la manière suivante pour l'adapter au cas particulier : en injectant la fluorescéine dans une veine du pli du coude, on la retrouve au bout de quelques secondes dans le suc prélevé par ponction sternale, à savoir dans des délais comparables à ceux que met le même produit à passer d'un bras à l'autre chez le sujet normal.

c) En troisième lieu, toutes les recherches du même auteur concernant le *chimisme du suc médullaire* contribuent à bien mettre en évidence l'extrême facilité des échanges de veine à moelle et de moelle à veine.

d) Enfin, *la méthode des injections intramédullaires de substances opaques appliquée à l'homme* a fourni de précieux renseignements non seulement sur les communications médullosanguines, mais encore sur la configuration interne de la moelle sternale.

Ce dernier point, qui mérite de retenir plus longuement l'attention a fait l'objet d'une série de mémoires publiés par Benda, Orinstein et Mlle Depitre (22-23) et sont en outre, consignés dans la thèse inspirée par Benda à son élève Berthet.

Les essais ont porté d'une part sur le cadavre, d'autre part sur des sujets vivants, en s'entourant dans ce cas de toutes les précautions possibles.

1° *Sternum injecté en place sur le cadavre ou sur des pièces anatomiques détachées.* L'injection se fait dans le sternum, soit dans le manubrium, soit dans le corps ou lame, soit simultanément dans les deux pièces de l'os ; elle est pratiquée tantôt dans le sternum en place en connexion avec le cadavre, tantôt sur le sternum préalablement détaché. L'exérèse de l'os est effectuée suivant la technique habituelle des autopsies du thorax, et le plastron sterno-costal est détaché en bloc. Il faut faire attention à ce que le costotome n'entame les côtes qu'à une distance suffisante du sternum, afin que les vaisseaux intercostaux soient respectés sur une assez longue portion de leur parcours.

Trois types de substances opaques ont été utilisés :

— l'oxyde de thorium colloïdal à 30%
— le lipiodol fluide ou lourd,
— plus accessoirement, le di-iodo-méthane-sulfonate de sodium.

Que le sternum ait été injecté en place ou isolé, le dernier temps, c'est-à-dire le temps radiographique reste le même : il nous paraît inutile d'insister sur la nécessité de bons clichés, bien centrés, de face.

Les recherches effectuées sur une douzaine de pièces anatomiques permettent d'apporter une double série de précisions sur la configuration interne de la moelle sternale et ses connexions avec les vaisseaux voisins :

a) *En ce qui concerne la configuration interne de la moelle* on retrouve nettement sur tous les clichés, et quelque soit le produit employé, une image étoilée madréporique, en récif de corail, formant un véritable lac de substance opaque, ayant pour centre le point d'injection.

Mais, bien plus, la substance opaque ne reste pas localisée en ce point : injectée par exemple au tiers moyen de la lame, elle tend par un ou plusieurs trajets linéaires ou sinueux à gagner les différentes pièces constitutives de l'os, se dirigeant en bas vers l'appendice xiphoïde, passant en haut dans le manubrium, témoignant ainsi dans tous les cas de l'importance des connexations vasculaires de la moelle sternale.

b) *En ce qui concerne les connexions vasculaires de la moelle avec les vaisseaux voisins* : elles sont mises en évidence par l'injection quasi constante des veines mammaires internes, le plus souvent des deux côtés, exceptionnellement d'un seul. Il en est de même d'un certain nombre de veines intercostales qui aboutissent aux veines mammaires internes.

2° *Sternum injecté sur des sujets vivants.* Il n'existe, avant les travaux de Benda, qu'une seule tentative d'exploration du sternum préalablement injecté de lipiodol chez le vivant ; elle s'est d'ailleurs avérée vaine, puisque le Professeur Josefson, qui l'a effectuée, écrit n'avoir pas retrouvé la moindre trace du lipiodol injecté. Cela tient sans doute aux difficultés qu'il y a d'obtenir de bons clichés du sternum, os peu visible sur les radiographies de face ; aussi, la meilleure technique consiste-t-elle à faire des clichés soit de profil, soit mieux encore de 3/4. Les clichés doivent être tirés immédiatement après l'injection ; l'on peut ainsi, par des examens en série, suivre les images ainsi obtenues.

Le lipiodol fluide ou lourd a été la seule substance injectée sur le vivant ; l'injection est faite dans le manubrium, après anesthésie locale, à des doses variables suivant les cas. Deux faits remarquables sont à signaler d'emblée : c'est, d'une part, l'absence absolue de réaction locale ou générale, immédiate ou tardive, témoignant d'une tolérance parfaite vis-à-vis du produit injecté ; c'est, d'autre part, la facilité extraordinaire avec laquelle on peut injecter des doses d'huile atteignant couramment 6 et même 10 cm^3; ce qui contraste avec l'effort souvent considérable que nécessite l'injection cadavérique.

Les premiers essais ont été faits sur deux malades atteints d'infection incurable avec des lésions avancées : l'un était un homme ayant un cancer de l'estomac évoluant depuis longtemps et arrivé à la période ultime de son évolution ; l'autre était un paralytique général, soigné depuis de longs mois sans aucune amélioration. Dans ces deux cas, les radiographies du sternum après injection de lipiodol montrent des images identiques, faites de petits grains disséminés, en confettis, de grosseur un peu inégale, demeurant à l'intérieur de la moelle, sauf quelques traînées filiformes qui s'en échappent. Ces images restent semblables à elles-mêmes au cours de plusieurs examens successifs.

A noter que le premier des deux malades ayant succombé quelques semaines plus tard aux progrès de sa cachexie cancéreuse, nous avons retrouvé sur le cliché du sternum prélevé à l'autopsie les mêmes images en granité que chez le vivant.

A l'absence de toute réaction subjective, il faut ajouter malgré la répétition des injections, l'absence absolue de réaction hématologique. Des médullogrammes et des hématogrammes ont été pratiqués en série sur ces deux sujets : ni le premier malade, préalablement anémié par son affection gastrique, ni le second, dont la formule sanguine était strictement normale, n'ont à aucun moment subit la moindre perturbation quantitative ou qualitative de leur sang ou de leur moelle osseuse.

De l'étude comparée des images radiologiques obtenues sur les pièces anatomiques et sur le vivant, on retiendra une orientation intéressante au double point de vue doctrinal et pratique :

1° *Du point de vue doctrinal*, on remarquera avant tout la différence d'aspect réalisée par des injections d'une même substance le lipiodol, en tissu mort et en tissu vivant. Dans la moelle sternale du cadavre, le lipiodol dessine à peu près constamment des travaux linéaires, voire même canaliculaires. Bien que des images réalisées sur les pièces anatomiques soient déjà sensiblement plus fragmentaires avec le lipiodol qu'avec d'autres produits, l'oxyde de thorium colloïdal par exemple, elle n'en restent pas moins comparables dans leur ensemble et jusqu'à un certain point, à celles que nous avons l'habitude d'observer, même chez des sujets vivants après l'injection de substances de contraste à l'intérieur d'un conduit dont les parois ne sont tapissées que par un épithélium relativement peu actif (trachée, bronches, uretère, etc...). Dans une moelle vivante au contraire, le lipiodol est immédiatement éparpillé, réduit en petits grains disséminés, comme s'il était en quelque sorte capté dès son arrivée par des cellules en plein travail. Ce premier poiut semble ne pas avoir été encore signalé.

2° *Du point de vue pratique*, il est trop tôt pour qu'on puisse dès à présent apprécier tout l'intérêt diagnostic de la méthode. Il faudrait auparavant l'utiliser d'une manière systématique, et en particulier au cours des myélopathies les plus variées. P. E. Weill et Mme Perles (43) sont revenus à plusieurs reprises sur « l'intrication liant les processus pathologiques touchant la moelle osseuse et l'os même ». Leurs suggestions s'accordent avec les idées de Leriche sur la corrélation profonde qui existe entre « les évolutions du tissu osseux et l'hématopoièse ». Elles, sont à rapprocher de certains faits d'anémie erythroblastique (Coolley Caminopetros, etc...) s'accompagnant de déformations osseuses importantes.

R. Benda et E. Orinstein (40-41) ont observé un cas d'opacification vertébrale multiple correspondant à trois étages différents du rachis (C7, D10 et L4) et s'accompagnant d'une densification considérable de diverses portions de l'os iliaque gauche. Or, il est intéressant de noter qu'au cours de cette affection réalisant de multiples altérations du squelette ils ont pu mettre en évidence l'existence de perturbations hématologiques représentées par un certain degré d'anémie et d'hyperplasie érythroblastique de la moelle sternale.

Benda a pu constater en outre à maintes reprises, chez des malades atteints simplement de rhumatisme chronique et non grabataires, la fréquence d'une anémie assez accusée et que le seul régime n'aurait pas suffit à expliquer. De tels malades sont fréquemment améliorés par l'hépatothérapie, leurs douleurs qui s'exacerbaient auparavant par poussées s'atténuent sous l'influence du traitement hépatique en même temps que remonte le taux globulaire. Toutefois la conception d'un véritable syndrome ostéo-anémique ou d'une manière plus générale ostéomédullosanguin, ne paraît pouvoir qu'être évoqué, sans plus, par les seules conceptions cliniques ou radiologiques aidées par les recherches hématologiques habituelles. Une telle conception appelle désormais de nouvelles entreprises d'ordre anatomique, physiologique et chimique capables d'apporter à l'étude du fonctionnement de la moelle osseuse une méthode d'investigation plus sensible.

Déjà, sur le plan expérimental, les recherches effectuées par Benda et Ch. Debray (voir plus haut, page 24 et suivantes) démontrent avec évidence le retentissement sur le tissu osseux d'une perturbation médullaire provoquée par des injections de substances irritantes dans la moelle.

Dans le cas de vertèbres opaques dont il vient d'être question, il était intéressant de retenir entre autres particularités chimiques, des écarts sensibles entre le sang et le suc médullaire du point de vue de leur teneur en protides.

La méthode des injections intramédullaires de substances opaques permettait peut-être de recueillir des précisions d'ordre anatomique qui seraient dans les cas pathologiques autant de points de repère précieux. Il y a lieu de se souvenir, en effet, combien la constitution de la moelle osseuse est difficile à interpréter. D'après Gohs (42) il s'y trouverait deux systèmes capillaires : un système capillaire ordinaire qui relie les artères aux veines ; un système capillaire érythropoiétique relié uniquement aux veines du premier système et dans lequel la circulation serait particulièrement ralentie. L'existence de cette stagnation, l'érythropoièse qui s'y produit peuvent expliquer dans une certaine mesure les différences notées au cours des recherches de Benda sur le chimisme médullaire, entre la cons-

titution chimique du sang périphérique et celle du suc médullaire.

L'hypothèse de Gohs demande évidemment à être vérifiée, mais le seul fait qu'elle ait pu être soulevée montre déjà toute la complexité du problème.

Toute méthode capable d'apporter des précisions ne peut être que la bienvenue. C'est dans cet esprit que la méthode des injections intramédullaires de substances opaques, si elle est susceptible de fournir quelque lumière sur la configuration de la moelle à l'état normal et dans divers cas pathologiques nous paraît mériter de retenir l'attention.

Il aurait été délicat de proposer d'emblée l'emploi systématique d'une pareille méthode dans des circonstances environnées de tant de données inconnues si l'absence totale de toute réaction locale ou générale dans les deux cas cités plus haut ne paraissait encourager désormais les tentatives les plus audacieuses.

B. — **Injections intramédullaires thérapeutiques.**

Il n'existe à notre connaissance que quatre substances qui aient été employées à titre thérapeutique en injections intramédullaires chez l'homme. Ce sont par ordre chronologique :

1° *L'extrait de foie* auquel le Professeur Josefson de Stockholm s'est adressé dès 1933 ; sa première publication sur ce sujet date de 1934 ;

2° *Le goudron*, dont l'injection par voie médullaire a été tentée une seule fois par MM. Codvelle, Jean Bernard et Guichêne dans un cas d'aleucie hémorragique ;

3° *Le fer* dont Benda et Urquia ont été les premiers à préconiser l'emploi sous forme d'injection intramédullaire dans le traitement de divers états anémiques.

4° Enfin, la *colchicine*, que Jean Bernard (27) injecte dans la moelle sternale d'une malade atteinte de leucémie aiguë.

A ces injections de substances thérapeutiques, il faut ajouter les *transfusions médullaires* tant de sang que de pulpe sternale. Les premiers travaux sur les injections de sang par voie médullaire ont été les expériences faites par Benda sur le cobaye, qui montrèrent l'absence totale de réactions, tant immédiates que lointaines, chez l'animal non préparé. C'est la démonstration de cette innocuité absolue qui a poussé les autres auteurs à appliquer la médullo-transfusion à l'homme.

Nous nous proposons d'envisager successivement :

1° Les indications des injections intramédullaires thérapeutiques ;

2° La technique de la méthode ;
3° Les résultats qu'on peut en espérer.

1° Indications des injections intramédullaires thérapeutiques

Quelles sont les idées directrices qui ont conduit à pratiquer des injections intramédullaires thérapeutiques ?

a) En ce qui concerne l'extrait de foie, la réponse à cette question a été nettement formulée par Josefson dans le travail précité : ce qui a inspiré ses recherches, c'est avant tout l'idée de stimuler le tissu médullaire d'une façon directe et mieux que ne saurait le faire, par conséquent, la simple ingestion d'extrait de foie ou son administration par voie intramusculaire ou même intraveineuse. Accessoirement, c'est le souci d'épargner aux malades l'ingestion parfois si répugnante de foie cru, ou de toute autre préparation du commerce, d'autant plus que, d'après Josefson, une grande partie du foie ingéré risque, dans les conditions habituelles, de traverser le tube digestif sans être absorbée.

b) En ce qui concerne le goudron, c'est également l'idée d'obtenir un réveil de l'activité médullaire qui a inspiré la tentative de Codvelle, Jean Bernard et Guichêne. Leur cas était malheureusement désespéré, mais l'idée n'en était pas moins pleinement justifiée par les faits expérimentaux sur lesquels nous avons précédemment insisté.

Nous avons vu qu'ils prouvent non seulement l'action hyperplasiante du goudron sur la moelle osseuse du rat et de divers animaux de laboratoire, mais encore la généralisation à tout le système médullaire de cette action hyperplasiante, qui ne reste donc nullement limitée à la moelle où le goudron a été introduit ;

c) Pour la colchicine, ce qui a guidé Jean Bernard, c'est aussi l'idée de porter le produit agissant en contact direct avec le tissu néoplasique, c'est-à-dire la moelle osseuse. Idée d'autant plus tentante que l'injection médullaire de colchicine est facile à pratiquer et très bien supportée par le malade. Ce cas, comme celui de Codvelle et ses collaborateurs pour le goudron, était désespéré. Cependant, sans obtenir de résultat clinique appréciable, Jean Bernard a pu observer des modifications intéressantes du médullogramme et de l'hématogramme.

d) Quant aux travaux de Benda sur les injections intramédullaires de fer, ils reposent sur une conception un peu différente. Il s'agissait moins dans sa pensée de stimuler, comme dans tous les cas précé-

dents, le tissu médullaire déficient, que de lui apporter directement l'un des éléments qui pouvaient lui faire défaut, ou qu'il était devenu incapable de retenir, par suite de la perte d'une sorte de pouvoir « sidéropexique » hypothétique, ou encore qu'il n'était plus apte à transformer par ses propres moyens en produit utilisable. C'est pourquoi d'ailleurs Benda s'est adressé de préférence à tout autre, et comme répondant le mieux à l'état habituel des composants chimiques dans l'organisme, à l'hydrate de fer colloïdal. Les résultats obtenus, tant chez l'homme que chez l'animal, avec les doses les plus minimes de cette substance, font penser que le fer injecté par voie médullaire ne joue sans doute qu'un rôle fort comparable à celui d'un catalyseur. Les doses de fer considérables telles que certains auteurs les prescrivent à l'heure actuelle par la voie digestive ou même en injections intraveineuses, ne représentent qu'un moyen détourné de faire arriver jusqu'à la moelle une infime partie du médicament injecté à distance.

Rappelons en outre que les recherches auxquelles R. Benda s'est livré avec MM. Poirot et Franchel sur le chimisme du suc médullaire prélevé par ponction sternale ont montré que dans plusieurs cas d'anémie, le fer médullaire restait nettement inférieur en quantité au fer sanguin, avec des écarts importants qui n'ont jamais été rencontrés chez les sujets normaux.

A noter que l'abaissement de la sidérose médullaire existait également chez quelques biermériens étudiés par le même auteur, et cela en dépit de l'augmentation de la valeur globulaire du sang. Ce dernier fait justifie donc la thérapeutique par les injections intramédullaires de fer colloïdal, même en cas d'anémie hyperchrome.

Toutefois la diminution du fer médullaire n'est pas absolument constant chez les divers anémiques observés. Tout au plus est-on en droit d'espérer que l'étude systématique du rapport fer sanguin/fer médullaire apportera dans l'avenir un facteur plus précis et surtout plus sensible, à la classification encore fort incertaine des anémies. En même temps, il permettrait de mieux déterminer les cas où la thérapeutique martiale serait indiquée.

2° Technique des injections intramédullaires thérapeutiques

La technique est des plus simples. Elle entraîne évidemment quelques variations de détail suivant le produit employé.

a) Avec les extraits de foie, Josefson procède de la manière suivante: après ponction du sternum, il commence par aspirer 4 cm³. du mélange suc médullaire et sang. Puis il injecte très lentement 4 à

5 cm³ d'extrait hépatique. Dans un cas, il a même été jusqu'à injecter une dose de 12 cm³ dans la moelle osseuse du tibia. Il emploie pour la majorité de ses cas un produit allemand dont 2 cm³ correspondent à 500 gr. de foie cru.

b) Dans leur cas d'aleucie hémorragique, Codvelle, Jean Bernard et Guichêne ont pratiqué à trois reprises, avec la même facilité, des injections intramédullaires de 1 cm³ de goudron de houille.

c) Dans un autre cas de Jean Bernard, il a été fait six injections de 1 mg. de colchicine dans 1 cm³ de sérum physiologique, toujours sans aucune difficulté.

d) Benda et Urquia, sur les conseils de G. Poirot, ont porté leur choix sur l'hydrate de fer en solution colloïdale, solution qui contenait pour 1.000 cm³, 1,90 g. d'hydrate de fer Fe (OH)³, correspondant à un titre de fer de 1 p. 1.000.

La dose de solution employée a toujours été infime, de 2 à 3/10 de cm³ par injection. C'est dire la simplicité de la technique ; il n'est même plus nécessaire d'aspirer préalablement une certaine quantité de suc médullaire ou, si cela a été fait, c'est à l'intérieur même de la seringue qui contient la solution à injecter, juste avant de pousser l'injection.

La seule précaution importante est de se servir d'une seringue à armature métallique suffisamment résistante et dont l'embout s'adapte d'une façon parfaite à l'aiguille de ponction. On est obligé en effet d'exercer une certaine pression pour faire pénétrer le liquide à l'intérieur de la cavité médullaire, et il faut éviter le reflux vers l'extérieur qui ne manquerait pas de se produire en cas de coaptation imparfaite. L'appareillage conçu par Benda est fait spécialement dans cet esprit et répond à ces difficultés.

Naturellement, il y a lieu d'empêcher à tout prix l'introduction de la moindre bulle d'air dans la cavité médullaire. Les constatations expérimentales sur les effets désastreux de l'injection d'air dans la moelle doivent nous rendre particulièrement prudents à cet égard.

e) Pour la transfusion médullaire, Giraud et Desmonts (47) emploient l'aiguille à ponction sternale, par laquelle ils aspirent quelques gouttes de suc médullaire, faisant ainsi « communiquer les lacs sanguins avec l'aiguille ». Pour transfuser du sang citraté, ces auteurs emploient une ampoule de verre à deux embouts, l'un relié par un tube de caoutchouc à l'aiguille, d'autre à une soufflerie qui permet de régler le débit sanguin. Plus simplement, ils placent l'ampoule à une certaine hauteur par rapport au plan du lit du malade. Ils injectent par cette méthode jusqu'à 200 cm³ de sang citraté en 10 minutes.

Lorsqu'ils transfusent directement le sang d'un donneur, ils emploient l'appareil d'Henry et Jouvelet dont l'un des tubes est relié à l'aiguille sternale.

Dans certains cas, Giraud et Desmonts réalisent une véritable transfusion de moelle osseuse, en introduisant dans le sternum d'un sujet malade de la pulpe sternale de sujet sain. Leur technique qui est très simple, consiste à faire pénétrer dans l'os, toujours à l'aide d'une aiguille à ponction sternale, 1 ou 2 cm³ de moelle. Cette injection peut sans inconvénients être répétée à plusieurs reprises.

Nous n'avons pas à insister, heureusement, sur *les accidents des injections intramédullaires*. Josefson, qui a injecté pourtant des doses de 4 cm³ en moyenne dans une cinquantaine de cas, n'a jamais observé chez ses malades qu'une sensation de tension désagréable pendant la durée de l'injection ; chez quelques-uns, une céphalée passagère et, beaucoup plus rarement, des vomissements sans lendemain. Il n'a jamais noté de fièvre, jamais d'embolie. Et ce dernier point est d'autant plus à remarquer qu'il existe, nous l'avons vu, les plus grandes facilités de passage entre la moelle et la grande circulation.

Il était à présumer qu'avec les doses si faibles emplovées pour les injections intramédullaires de fer, les accidents seraient encore beaucoup moins fréquents. Sur une douzaine de cas en effet, Benda n'a pas constaté le moindre incident. Toutefois, même avec ces doses minimes, on n'évite pas la sensation de tension douloureuse au moment où l'injection est poussée. Elle est, du reste, de courte durée.

Giraud, qui cependant injecte des quantités importantes de sang par voie médullaire, puisqu'il va jusqu'à 200 cm³, en une séance, ne note aucun accident, à condition cependant que l'injection soit poussée lentement et régulièrement. Jamais il n'a constaté le moindre hématome. Une fois, est apparue un œdème de type Quincke dans la région présternale ; il a disparu lentement. Bien que n'ayant constaté aucun phénomène de choc au cours de trente transfusions, Giraud considère que ceux-ci peuvent avoir lieu au même titre qu'au cours des transfusions par voie intraveineuse.

Quant à l'éventualité d'accidents plus tardifs, elle est d'autant moins à craindre que, nous l'avons indiqué plus haut, Benda a pu injecter jusqu'à 6 et 10 cm³ de lipiodol dans le sternum de deux de ses malades sans provoquer la moindre perturbation quantitative ou qualitative de leur sang ou de leur moelle osseuse, des contrôles ayant été faits par des examens en série effectués pendant plusieurs jours après l'injection.

3° Résultats qu'on peut attendre de la méthode

Il est souvent difficile de se rendre compte de la valeur d'une thérapeutique. Les circonstances n'ont pas encore permis d'observer celle-ci sur une bien grande échelle.

En outre, elle s'adresse surtout aux anémiés, et par conséquent, à des états pathologiques susceptibles ou bien de régresser spontanément, ou bien de s'améliorer temporairement sous l'influence d'une médication quelconque, ou bien au contraire de se montrer suivant les cas hépatorésistants, ferrorésistants, hépatoferrorésistants, sans que ces différences puissent être superposées d'une façon véritablement satisfaisante aux essais de classification clinique.

Enfin, l'injection intramédullaire, quelque soit le produit injecté, restera une manœuvre aveugle sur bien des points tant que l'on ne sera pas mieux renseigné sur la constitution de la moelle osseuse.

Cela fait qu'on ne saurait demander qu'une interprétation d'attente aux quelques résultats que nous allons exposer maintenant.

a) En ce qui concerne l'extrait de foie, la statistique de Josefson porte sur une cinquantaine de cas, Elle englobe les catégories d'anémies les plus diverses. Les meilleurs effets ont été obtenus dans les cas d'anémie « pernicieuse ». Quelquefois, une seule injection suffit. D'autres fois, les injections doivent être répétées à des intervalles variables, généralement un ou deux mois.

Les résultats sont uniquement contrôlés par des numérations globulaires en série. L'influence sur les réticulocytes est variable. Josefson n'a pas suivi les répercussions éventuelles de son traitement sur la formule médullaire ;

b) En ce qui concerne le goudron, nous n'insisterons pas sur le cas resté unique de Codvelle, Jean Bernard et Guichène. De l'avis même de ces auteurs, la tentative fut entreprise trop tard, à une période de la maladie où il n'était plus guère possible d'escompter une amélioration clinique. Le résultat n'en fut pas moins remarquable, puisque douze jours après le début des injections intramédullaires, « on pouvait observer une transformation hyperplasique, vérifiée au cours d'examens successifs, de la moelle sternale, restée jusqu'à cette date et depuis le début de la maladie parfaitement aplastique » ;

c) En ce qui concerne la colchicine, cas également unique, l'essai de traitement fut fait sur une leucémie aiguë. Jean Bernard fit six injections de 1 mg. de colchicine, dilué dans 1 cm^3 de sérum physiologique ; cette série d'injections fut répartie sur une durée de

15 jours, à raison d'une tous les trois jours environ. Si l'évolution clinique n'en fut pas modifiée, les formules médullaire et sanguine furent très changées. Du point de vue sanguin, on note l'apparition d'hématies nucléées en proportion notable et de myélocytes de types divers; au point de vue médullaire, la leucoblastose uniforme du début fut remplacée par une formule bigarrée ;

d) En ce qui concerne les injections de fer pratiquées par Benda et ses collaborateurs, nous ne retiendrons qu'une douzaine de cas probants. Les premiers essais effectués sur des cancéreux cachectiques étaient seulement destinés à contrôler l'innocuité de la méthode.

Dans un cas d'anémie de Biermer, les résultats obtenus furent remarquables, mais passagers.

Dans un cas d'anémie post-radiothérapique, dans deux cas d'anémie banale secondaire, les résultats furent même brillants, et cela avec une seule injection. Ces résultats ont été vérifiés non seulement par des numérations globulaires systématiques, mais également par des myélogrammes et des examens chimiques du suc médullaire.

Chez le biermérien en particulier, il y eut disparition des mégaloblastes, augmentation du fer médullaire et diminution considérable de l'hyperglucomyélie préalablement constatée. Ceci est déjà assez paradoxal, étant donné que la tendance actuelle en cas d'anémie de Biermer est de s'adresser au foie, la thérapeutique martiale étant considérée comme à peu près inopérante sur cette catégorie d'anémie.

Et ces résultats sont d'autant plus inattendus que Benda n'a utilisé que des doses de fer les plus minimes. Comme nous l'avons déjà vu plus haut, le fer agirait peut-être comme catalyseur.

e) En ce qui concerne la transfusion médullaire, enfin, Giraud et ses collaborateurs notent que l'action antihémorragique de ce genre de transfusion est beaucoup plus puissant que celle de la transfusion par la voie veineuse habituelle, et que l'augmentation du nombre des plaquettes est beaucoup plus considérable. Les accidents et incidents sont les mêmes que ceux observés au cours des transfusions ordinaires. Cette méthode qui n'est pas plus choquante que l'autre, est souvent plus facile à mettre en pratique chez des sujets à veines peu perceptibles et surtout en état de collapsus. Ce serait là, pour Giraud, l'indication majeure de l'injection de sang par la voie intramédullaire.

Quant à l'opothérapie médullaire, c'est-à-dire l'introduction intrasternale de la pulpe sternale d'un sujet sain, elle a donné de remarquables résultats dans diverses affections sanguines.

Au cours de syndromes hémorragiques, tels qu'aleucie hémorragique, post-chrysothérapique, leucémie aiguë ou leucosarcomatose, Giraud a obtenu un arrêt de l'hémorragie et une augmentation notable

et rapide du nombre des plaquettes, avec diminution du temps de coagulation. Dans certains cas d'anémie hypoplastique, où les traitements habituels par le fer ou les extraits de foie restaient sans effet, l'opothérapie médullaire a permis une guérison définitive par plusieurs injections amenant une amélioration progressive.

Cette opothérapie est aussi un excellent adjuvant au traitement martial des anémies post-hémorragiques, où l'on obtient une très rapide augmentation du nombre des globules rouges tandis que le fer fait remonter la valeur globulaire, et au traitement des anémies de Biermer par les extraits de foie.

Nous n'avons guère envisagé les injections intramédullaires chez l'homme que comme traitement des affections hématologiques. Depuis un an ou deux, les Américains ont étendu l'emploi de la voie médullaire à un domaine beaucoup plus vaste, en l'utilisant au cours d'affections très diverses comme voie d'introduction de la *pénicilline* et en chirurgie, en remplacement de la voie intraveineuse, pour certaines *anesthésies*, emploi justifié par le fait que l'aiguille peut aisément être fixée dans le sternum, facilitant ainsi les réinjections au cours d'opération et évitant la recherche toujours malaisée d'une veine chez un sujet anesthésié.

On peut espérer que ce nouveau domaine sera d'autant plus étendu que l'emploi du goutte à goutte est utilisé, emploi que Benda avait annoncé dès 1938.

CONCLUSIONS

L'exposé que nous venons de faire des différentes expériences tentées sur les injections intramédullaires osseuses tant chez l'homme que chez l'animal, montre tout l'intérêt de la question au point de vue actuel comme au point de vue de l'avenir de la méthode.

La technique actuellement bien au point, l'instrumentation simple et l'absence de toute réaction sérieuse du sujet en fait un procédé particulièrement aisé à employer.

L'emploi des injections intramédullaires osseuses doit être envisagé à deux points de vue très différents et très intéressants tous deux :

— l'injection intramédullaire expérimentale,
— l'injection intramédullaire, moyen thérapeutique.

I. — L'injection intramédullaire osseuse expérimentale

a donné des résultats particulièrement intéressants aux points de vue suivants :

1° *La voie intramédullaire est l'homologue de la voie intraveineuse.*

Cette conception est justifiée par l'introduction de substances opaques qui montre les communications entre les différentes pièces du sternum, entre celles-ci et les veines mammaires qui sont très rapidement injectées en même temps que quelques intercostales.

Elle est justifiée pratiquement par la commodité de la méthode qui présente sur les injections intraveineuses l'avantage d'une facilité constante quel que soit l'état de collapsus ou non du sujet, quelle que soit la petitesse de l'animal de laboratoire.

La rapidité du passage de moelle à veine est démontrée par les mêmes injections de substances opaques ci-dessus citées, et par celles de colorants. Et non seulement le passage se fait de moelle à veine, mais il se fait aussi aisément de veine à moelle, ce que montrent les injections de suspensions de cultures microbiennes, bacilles de Koch par exemple ; les B. K. introduits dans la moelle osseuse se retrouvent dans la plupart des organes habituellement atteints : poumons, foie, etc.

Autre point de vue important, dans les cas d'injections de substances

sans action sur la moelle, les réactions générales du sujet sont les mêmes que lors de ces mêmes injections par voie veineuse : choc anaphylactique de l'animal préparé, embolie par introduction de bulles d'air ;

2° Certaines expériences ont montré que la voie intramédullaire n'est pas toujours seulement l'homologue de la voie veineuse, mais encore qu'*elle permet une action plus efficace de certains produits* qui sont en même temps mieux tolérés, tels par exemple, les mélanges de sangs humains incompatibles, qui sont très bien supportés par le cobaye ;

3° Au point de vue physiologique, l'injection expérimentale a montre :

a) *l'existence d'un effet tensionnel* obtenu par les injections de liquide sous pression ;

b) *l'influence sur le contenant osseux du salicylate de soude* en solution concentrée ;

3° Enfin, les injections de goudron montrent que *l'action du produit injecté dans la moelle n'est pas seulement locale, mais généralisée*, atteignant non seulement la moelle de l'os injecté, mais la moelle osseuse en général, même des os très éloignés. Cette injection *in situ* permet d'espérer des résultats très intéressants dans le traitement des maladies de la moelle et du système hémopoiétique en général.

D'autres expériences permettent d'espérer obtenir dans l'avenir :

1° *une réponse plus rapide du laboratoire* pour le diagnostic de la tuberculose, par l'injection de produits pathogènes tuberculeux additionnés de lipiodol, de goudron ou d'oxyde de thorium colloïdal ;

2° *un traitement efficace des anémies* par les injections de fer dont l'action reglobulisante est nettement supérieure à celle obtenue par l'introduction du fer par voie intraveineuse.

II. — L'injection intramédullaire osseuse en thérapeutique humaine

Les expériences n'ont porté que sur un nombre très limité de produits :

1° L'injection *d'extraits de foie* a permis d'obtenir de bons effets dans le traitement des anémies ;

2° Le *goudron*, employé dans un cas désespéré d'aleucie hémorragique, s'il n'a pas donné d'amélioration clinique, a montré son action puissante sur une moelle jusqu'alors aplastique ;

3° La *colchicine* permit de constater au cours d'une leucémie aiguë l'apparition d'hématies nuclées et de myélocytes dans le sang, d'éléments divers de la moelle;

4° *Le fer* donna d'excellents résultats chez un biermérien et au cours d'anémies post-radiothérapiques;

5° Les injections de *moelle osseuse* se sont révélées comme le traitement de choix des syndromes hémorragiques et des anémies aplastiques;

6° Les *transfusions de sang* donnent les mêmes résultats que par voie intraveineuse, mais l'emploi en est plus facile chez des sujets plus ou moins exsangues et dont les veines sont en état de collapsus.

Ce résumé montre les avantages qu'apporte la méthode des injections intramédullaires osseuses. Mais les expériences faites jusqu'à ce jour, bien que très variées; sont restées dans l'ensemble peu nombreuses, certaines même sont uniques. Mais les résultats obtenus ont été suffisamment importants pour qu'on puisse espérer, par la multiplication des expériences et de leurs applications, arriver à faire de l'injection intramédullaire une méthode courante d'introduction des produits les plus divers et le procédé d'élection pour le traitement de certains groupes de maladies, telles les anémies.

Vu : Le Président de la thèse,
DUVOIR.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dubuisson-Christot. — Recherches anatomiques et physiologiques sur la moelle osseuse des os longs. Thèse Paris, 1865.
2. Lemierre, Laporte (A.), Brocard (H.) et Frumusan (P.). — Pullulation streptococcique de la moelle osseuse dans deux cas d'agranulocytose avec anémie. Soc. Méd. des Hôp , 21 juin 1935.
3. Debré (R.), Lamy (M.), Bonnet (H.) et Broca (R.). — La médullоculture. Soc. Méd. des Hôp., 13 nov. 1935.
4. Bezançon (F.), Braun et Meyer (A.). — La médulloculture dans la tuberculose. *Presse médicale*, 23 décembre 1936.
5. Benda (R.) et Orinstein (E.). — Etude microbiologique et cytologique du suc médullaire dans 34 cas de syphilis récente. Soc. Méd. des Hôp., 13 janvier 1939.
6. Brumpt. — La ponction médullaire dans les maladies parasitaires. Thèse Paris, 1939.
7. Alexeief. — La moelle osseuse des brightiques. Contribution à l'étude de l'hématopoièse, et définition de l'azote non protéique de la moelle osseuse des brightiques. *Le Sang*, nº 11, 1937.
8. Benda (R.), Franchel (F.), Ducatel (J.), et Nicolas (J.). — Premiers résultats d'une étude sur le chimisme du suc médullaire prélevé par ponction sternale : la glycomyélie. Soc. Méd. des Hôp., 25 février 1938.
9. Benda (R). et Nicolas (J.). — Deuxième série de recherches sur le chimisme du suc médullaire prélevé par ponction sternale : la glucomyélie chez les anémiques. Soc. Méd. des Hôp., 6 octobre 1939.
10. Benda (R.), Poirot (G.), et Franchel (F). — Recherches sur le fer médullaire. Soc. Méd. des Hôp., 25 février 1938.
11. Olup Thomsen et Engelbreth-Holm (J.). — Experimentallen Hervorrufen, von leukotischen Zustanden bei Hünern. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, t. 8, p. 121, 1931.
12. Bernard (J.). — L'érythroleucémie expérimentale provoquée par le goudron. Soc. d'Hématologie, 5 nov. 1933.
13. — Polyglobulie et leucémie provoquées par les injections intramédullaires de goudron. Thèse Paris, 1936.
14. Storti (E.) et (R.). — Modifications morphologiques du sang et des organes hématopoiétiques provoquées chez le rat blanc par injection intramédullaire de 1-2-benzo-pyrène. *Le Sang*, 5 juin 1937.

15. Devé (F.). — Le pneuplthorax hydatique suffocant du lapin. Soc. de Biologie, 23 janv. 1937.

16. Torrey et Kahn. — *The american journal of Pathology*, t. 5, p. 117, 1928.

17. Benda (R.), Debray (Ch.) et Bourrée (J.). — Injection du système veineux du cobaye par voie médullaire osseuse. Résultats qu'il est possible d'en attendre. Soc. Médic. des Hôp., 14 mai 1937.

18. — Renseignements fournis par l'injection intramédullaire de sang humain chez le cobaye. *Le Sang*, n° 6, 1937.

19. Benda (R.) et Urquia (D.). — Action des injections intramédullaires de fer et autres substances sur l'anémie expérimentale du cobaye. *Le Sang*, n° 8, p. 891, 1937.

20. Benda (R.). — Injection intramédullaire osseuse. *La Semaine des Hôpitaux*, 15 juin 1938.

21. Benda (R.) et Debray (Ch.). — Modifications locales consécutives à des injections intramédullaires osseuses de salicylate de soude en solution concentrée. Soc. de Biologie, 14 janv. 1939.

22. Benda (R.), Orinstein (E.) et Mlle Depitre. — Injections intramédullaires de substances opaques chez l'homme (étude comparée des images radiologiques obtenues sur le vivant et sur les pièces anatomiques). Soc. d'Hématologie, 5 fév. 1940.

23. — La méthode des injections intramédullaires de substances opaques appliquée à l'étude du sternum. Soc. Méd. des Hôp., 15 mars 1940.

24. Benda (R.), et Urquia (B. A.). — Action des injections intramédullaires de fer sur l'anémie expérimentale du cobaye. Premiers essais en thérapeutique humaine. III[e] Congrès international de Transfusion. Paris, sept. 1937.

25. Josefson (A.). — A new method of treatment. Intraossal injections, *Acta Medica Scandinavica*, vol. LXXXI, fasc. V, VI, 1934.

26. Codvelle, Bernard (Jean) et Guichène. — Aleucie hémorragique. Essai de traitement par les injections intramédullaires de goudron. *Le Sang*, 5 mai 1936.

27. Bernard (Jean.). — Leucémie aiguë. Essai de traitement par les injections intramédullaires de colchicine. Modifications médullaires et sanguines. *Le Sang*, 6 mars 1939.

28. Giraud (G.) et Desmonts (Th.). — La tranfusion médullaire. Son action antihémorragique au cours d'une aleucie hémorragique. *Le Progrès médical*, n[os] 19-20, 10 mai 1941.

29. — Transfusion médullaire et opothérapie médullaire. *Le Sang*, n°4, 1942.

30. Giraud (G.), Balmes (A.), Desmonts (Th.) et Rodier (J.). — Purpura hémorragique grave chez un tuberculeux. Guérison rapide par la transfusion médullaire. *Montpellier médical*, n° 4, juillet-août 42.

31. Darasse (H.). — La transfusion médullaire. Son action antihémorragique. Thèse Montpellier, 1942.

32. Desmonts (Th.) — Pression intrasternale, tranfusion intrasternale et transfusion médullaire. *Montpellier médical*, mars-avril 1943.

33. Berthet (G.). — Moelle osseuse et connexions vasculaires. Configuration interne; étude par la méthode des injections intramédullaires de substances opaques. Thèse Paris, 1939.

34. Chiray (M.), Benda (R.), Justin-Bezançon (L.), Debray (Ch.) et Lacourm. — Action des injections intramédullaires osseuses sur la tension artérielle du chien. Soc. de Biologie, 18 mars 1939.

35. — Variations de la tension artérielle du chien sous l'influence d'injections intramédullaires osseuses d'eaux minérales *Annales d'Hydrologie*, avril 1939.

36. — Influence des injections intramédullaires osseuses sur la pression artérielle du chien. *Annales de médecine*, t. XLVI, nº 4, 39-40

37. Hieger (I.). — The spectra of cancer producing tare and of related substance. *Bio. Chem.*, S. 24, 505, 1930.

38. Benda (R,). Toyer-Rozat (P.) et Urquia (D. A.). — Anémie expérimentale du cobaye par les rayons X. *Le sang*, nº 8, p. 886, 1937.

39. Lian (C.) et Barras (Mme E.). — Mesure de la vitesse de circulation chez l'homme. Soc. Méd. des Hôp., 31 janv. 1930.

40. Benda (R.) et Orinstein (E.). — Un cas de trois vertèbres opaques chez un tuberculeux pulmonaire. Soc. méd. des Hôp., 10 mai 1940.

41. — Remarques suggérées par l'examen du sang et de la moelle sternale dans un cas de vertèbres opaques chez un tuberculeux pulmonaire. Dosages comparatifs des protides du sang et du suc médullaire prélevé par ponction sternale. Soc. méd. des Hôp., même séance.

42. Gohs. — Zur Frage der Blut und Gefässbildung im Knochen mark. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 294, 1934.

43. Giraud et Desmonts. — La transfusion du sang par la voie intrasternale. *Presse médicale*, nº 7, 8 avril 1944.

44. Nirenberski. — Injection intramédullaire de fer dans les états anémiques. Thèse Paris, 1939.

45. Roger (C. H.). — Article : Moelle osseuse in : *Traité de physiologie normale et pathologique*, 2e édition, 1934.

46. Carnot (P.). — Leçon clinique de l'Hôtel-Dieu, 2e série, 1935.

47. Giraud et Desmonts. — La transfusion du sang par voie intra-sternale, *Presse médicale*, nº 7, 8 avril 1943.

48. Bernard (Jean). — La stérilité des rats soumis aux injections intramédullaires de goudron, *Le Sang*, 9, 1935.

49. Brauner et Soru. — Action à distance des réactions oxydantes sur la moelle osseuse du lapin et apparition de caryocinèses adypèdes, Soc. Biol., 114, 1933.

50. Soru et Brauner. — Nouvelle contribution à l'étude des actions à distance sur la moelle osseuse du lapin. Soc. Biol., 114, 1933.

51. Verge et Thieulin. — Présence de l'entérocoque dans la moelle osseuse d'un cheval. Soc. Biol., 103, fév. 1930.

52. Paraf. — Réinjection du bacille tuberculeux dans la rate et dans la moelle osseuse du cobaye tuberculeux. Soc. Biol., 102, nov. 1929.

53. Bonnet, Dreyfus (H.) et Montefiore. — Persistance comparée des microbes virulents inoculés au cobaye dans la moelle osseuse et dans le sang circulant. Soc. Biol., 128, 1938.

54. Mutermilch, Acasse-Lafont et Grimberg. — Vaccination des animaux par la voie de la moelle osseuse. Soc. Biol., 128, 1938.

55. Lahy, See, Chiche et Montefiore. — La ponction osseuse chez le nourrisson. *Le Nourrisson*, 27, 1939.

56. Grimberg. — Sterno-trépan. Soc. Méd. des Hôp., 142, 1938.

57. Bezançon, Braun et Meyer. — La médullo-culture dans la tuberculose humaine et dans la tuberculose expérimentale du cobaye. *Presse médicale*, 4 déc. 1939.

58. Tosatti (E.). — Lésions myélo-hématiques et stérilité provoquées chez le lapin par les injections intramédullaires de goudron. *Le Sang*, 10, 1939.

59. Karabarbounis. — Du diagnostic du Kala-Azar par la recherche du parasite dans la moelle osseuse (ponction de la région diaphyso épiphysaire du tibia). *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, Paris, 36, 1938.

502. — Imp. de la Fac. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris (N° 31.0939). — 5-1947